核准日期：2007 年 3 月 12 日

修改日期：2007 年 12 月 26 日

修改日期：2008 年 05 月 15 日

修改日期：2008 年 08 月 07 日

修改日期：2009 年 02 月 19 日

修改日期：2010 年 03 月 09 日

氯沙坦钾氢氯噻嗪片说明书

请仔细阅读说明书并在医师指导下使用

[药品名称]

通用名称：氯沙坦钾氢氯噻嗪片

商品名称：海捷亚® (HYZAAR®)

英文名称：Losartan Potassium and Hydrochlorothiazide Tablets

汉语拼音：Lushatanjia Qinglusaiqin Pian

[成份]

本品为复方制剂，其组份为：每片含氯沙坦钾 50mg 和氢氯噻嗪 12.5mg。

[性状]

本品为黄色椭圆形薄膜包衣片，除去包衣后显白色。

[适应症]

本品用于治疗高血压，适用于联合用药治疗的患者。

[规格]

每片含氯沙坦钾 50mg，氢氯噻嗪 12.5mg。

[用法用量]

常用的本品起始剂量和维持剂量是每日一次，每次一片氯沙坦钾氢氯噻嗪片(50mg+12.5mg)。对反应不足的患者，剂量可增加至每日一次，每次两片氯沙坦钾氢氯噻嗪片(50mg+12.5mg)或一片氯沙坦钾氢氯噻嗪片(100mg+25mg) ，且此剂量为每日最大服用剂量。通常，在开始治疗 3 周内获得抗高血压效果。

本品不能用于血容量不足的患者（如服用大剂量利尿剂治疗的患者）

对严重肾功能不全（肌酐清除率≤30mL/min）或肝功能不全的患者不推荐使用本品。

老年高血压患者，不需要调整起始剂量，但氯沙坦钾氢氯噻嗪片(100mg+25mg)不应作为老年患者的起始治疗。

本品可以和其它抗高血压药物联合服用。

本品可与食物同服或单独服用。

[不良反应]

在氯沙坦钾－氢氯噻嗪的临床试验中，没有观察到这种复方制剂的特殊不良反应。只限于此前报道过的氯沙坦钾和 / 或氢氯噻嗪的不良反应。这一复方制剂的不良反应的总体发生率和安慰剂相似。中断治疗的百分比也和安慰剂相仿。

一般说来，氯沙坦钾－氢氯噻嗪的耐受性良好。绝大多数的不良反应是轻微和短暂的，不需要中断治疗。

氯沙坦钾－氢氯噻嗪治疗原发性高血压的临床对照试验中，头晕是唯一被报道与药物相关且发生率大于 1%或以上并高于安慰剂的不良反应。

上市后发现的其它不良反应：

*血液及淋巴系统：*血小板减少。

过敏：氯沙坦治疗的患者中很少有血管性水肿（包括喉和声门水肿导致呼吸道堵塞和/或脸、唇、咽和/或舌的肿胀）的报道；这其中的一些患者曾因服用其它药物(如 ACE 抑制剂)而出现过血管性水肿。血管炎，包括亨诺赫－舍恩莱因紫癜，在氯沙坦治疗中也鲜有报道。

*消化道：*肝炎在氯沙坦治疗的患者中罕有报道，腹泻。

*呼吸道：*有报道氯沙坦引起咳嗽。

*皮肤：*荨麻疹，有报道氯沙坦引起红皮病。光敏感性。

实验室发现：在临床对照试验中，临床上重要的标准实验室指标发生临床重要改变很少与应用本品有关。有 0.7%的患者发生高钾血症(血钾>5.5mEq/L)，但在这些试验中，无需因此停用本品。极少发生ALT升高，停用本品后通常恢复。

以下为氯沙坦和氢氯噻嗪单独使用时的不良反应，因此也可能是本品的潜在不良反应：

氯沙坦

皮疹、与剂量有关的体位性低血压、腹痛、虚弱/疲劳、胸痛、浮肿/肿胀、心悸、心动过速、消化不良、恶心、背痛、肌肉痉挛、头痛、失眠、咳嗽、鼻充血、咽炎、窦失调、上呼吸道感染、偏头痛、肝功能异常、贫血、血小板减少、肌痛、关节痛、瘙痒、味觉障碍，呕吐，不适，勃起功能障碍/阳萎。

氢氯噻嗪

厌食、消化道刺激、恶心、呕吐、痉挛、腹泻、便秘、黄疸(肝内胆汁於积性黄疸)、胰腺炎、涎腺炎、眩晕、感觉异常、头痛、黄视症、白细胞减少、粒细胞缺乏症、血小板减少症、再生障碍性贫血、溶血性贫血、紫癜、光敏感、发热、坏死性血管炎(脉管炎)(皮肤血管炎)、呼吸窘迫(包括肺炎和肺水肿)、中毒性表皮坏死松解症、高血糖、糖尿、高尿酸血症、电解质失衡包括低血钠和高血钾、肾功能障碍、

间质性肾炎、肾衰竭、肌肉痉挛、虚弱、不安、瞬时视觉模糊。

[禁忌]

－对本产品任何成份过敏的患者。

－无尿患者。

－对其它磺胺类药物过敏的患者。

[注意事项]

氯沙坦－氢氯噻嗪

*过敏反应：*血管性水肿。(见**不良反应**)

肝功能和肾功能损害

肝功能不全或严重肾功能不全（肌酐清除率≤30mL/min）的患者不建议使用本品（见**用法用量**）。

氯沙坦

肾功能不全

抑制肾素－血管紧张素系统可导致肾功能的变化，已报道有个别敏感患者发生肾功能衰竭(特别在一些肾功能依赖于肾素－血管紧张素-醛固酮系统的病中，如有严重的心功能不全或肾功能异常的病人)。有些病人在停止治疗后，肾功能改变可以逆转。

已报道，一些有严重肾病或接受肾移植的病人，在用氯沙坦钾治疗时，有贫血发生。

双侧或单侧肾动脉狭窄或独肾的肾动脉狭窄的患者，使用影响肾素- 血管紧张素系统的其它药物可以引起血浆中尿素和肌酐升高；氯沙坦也报道有类似的作用。这些肾功能的改变可因停药而逆转。

氢氯噻嗪

低血压和电解质失衡

和其它所有抗高血压治疗一样，部分患者可发生症状性低血压。在并发腹泻或呕吐时，应观察患者有无水或电解质失衡的临床征象，如血容量不足、低钠血症、低血氯性碱中毒、低镁血症或低钾血症。应定期进行血电解质的检查。

对代谢和内分泌的影响

噻嗪类药物治疗会降低糖耐量。可能需要调整降糖药包括胰岛素的剂量（见**药物相互作用**）。

噻嗪类药物可减少尿钙排泄，并引起间歇性的血钙轻度升高。显著的高钙血症可能是隐性甲状旁腺功能亢进的表现。因此在进行甲状旁腺功能测定前应停用噻嗪类药物。

胆固醇和甘油三酯升高可能与噻嗪类利尿剂治疗有关。

噻嗪类药物治疗可能促发某些患者的高尿酸血症和/或痛风。因为氯沙坦能降低尿酸，氯沙坦钾和氢氯噻嗪联合使用可以减轻利尿剂所致的高尿酸血症。

其他

无论患者有无过敏或支气管哮喘的病史,服用噻嗪类药物都可能发生过敏反应。使用噻嗪类药物加重或激发系统性红斑狼疮的病例已有报道。

反兴奋剂检查：

本品中含有氢氯噻嗪，氢氯噻嗪会使反兴奋剂检查结果呈阳性。

本品运动员慎用。

[孕妇及哺乳期妇女用药]

在妊娠的中期和后期，应用直接作用于肾素－血管紧张素系统的药物可导致发育胚胎的损伤甚至死亡。故发现妊娠后，应尽快停用本品。

虽然尚无在妊娠妇女中使用本品的经验，但动物实验证实氯沙坦钾对胎儿和新生儿有损伤和致死作用,其机制被认为是通过药物对肾素-血管紧张素系统的介导作用。在人类，胎儿的肾灌注开始于妊娠中期，而肾灌注依赖于肾素-血管紧张素系统的发育。因此，如果在妊娠的中期或后期服用本品，胎儿的危险性会增加。

噻嗪类药物能通过胎盘屏障而出现在脐带血中。建议有高血压而无其它疾病的妊娠妇女不要常规使用利尿剂，以免使母亲和胎儿遭受不必要的危害，如胎儿或新生儿黄疸、血小板减少症和可能发生于成年人的其它不良反应。利尿剂不能阻止妊娠毒血症的发展，并且没有令人满意的证据表明它对毒血症有疗效。

还不清楚氯沙坦能否通过乳汁排泌，但噻嗪类药物能出现于人乳汁中。由于它对哺乳婴儿的潜在不良作用，应权衡药物对母亲的重要性，决定停止授乳还是停止用药。

[儿童用药]

在儿童中的安全性和有效性还未确定。

[老年用药]

临床研究中,本品对老年(≥65 岁)和年轻(＜65 岁)患者的疗效和安全性无临床显著差异。

[药物相互作用]

氯沙坦

在临床药代动力学试验中，尚未发现与氢氯噻嗪、地高辛、华法林、西咪替丁、苯巴比妥（见下面氢氯噻嗪：酒精，巴比妥类或麻醉药）、酮康唑及红霉素有临床重要意义的药物相互作用。有报道利福平和氟康唑降低活性代谢产物的水平。尚未对

这些相互作用的临床意义进行评价。

和其它阻断血管紧张素 II 及其作用的药物一样，氯沙坦钾与保钾利尿剂（如安体舒通、氨苯蝶啶、阿米洛利）、补钾剂或含钾的盐类替代品合用可能导致血钾升高。

当和其它影响钠排泄的药物同时使用时，可能会减少锂排泄。因此，如果锂盐将与血管紧张素 II 受体拮抗剂合用时，要小心监测血清锂水平。

包括选择性环氧化酶-2 抑制剂(COX-2 抑制剂)在内的非甾体类抗炎药(NSAIDs)可能会降低利尿剂或其他抗高血压药物的效果。因此，血管紧张素 II 受体拮抗剂或血管紧张素转化酶抑制剂的作用也会被包括选择性COX-2抑制剂在内的NSAIDs类药物减弱。

在一些服用包括选择性 COX-2 抑制剂在内的非甾体类抗炎药物的肾功能不全的患者中（如：老年患者或容量不足的患者，包括正在接受利尿剂治疗的患者），同时服用血管紧张素 II 受体拮抗剂或血管紧张素转化酶抑制剂可能会导致肾功能进一步恶化，包括可能发生急性肾功能衰竭，这种作用通常是可逆的。因此，对肾功能不全的患者进行联合用药治疗时应谨慎。

<u>氢氯噻嗪</u>

同时用药时，下列药物与噻嗪类利尿剂可能会产生相互作用：

酒精，巴比妥类或麻醉药 - 可能促使直立性低血压的发生。

降糖药（口服制剂和胰岛素） - 可能需要调整降糖药的剂量。

其它抗高血压药- 相加作用。

消胆胺和考来替泊树脂 - 阴离子交换树脂的存在妨碍了氢氯噻嗪的吸收 。单剂给予消胆胺或考来替泊树脂会与氢氯噻嗪结合，使噻嗪类药物从胃肠道的吸收分别减少高达 85%和 43%。

皮质类固醇，ACTH - 加剧电解质丢失，特别是导致低血钾。

加压胺类（如肾上腺素）- 可能降低对加压胺的反应，但尚不足以妨碍它们的使用。

骨骼肌松弛剂，非去极化型（如筒箭毒碱）- 可能增强肌松剂的反应。

锂- 利尿剂降低锂的肾清除率，高度增加锂中毒的危险性，不建议同时使用。使用前参阅有关锂制剂说明书的内容。

非甾体抗炎药，包括选择性 COX-2 抑制剂- 使用包括选择性 COX-2 抑制剂在内的非甾体抗炎药会降低利尿剂的利尿、促尿钠排泄和抗高血压作用。

在一些服用包括选择性 COX-2 抑制剂在内的非甾体类抗炎药物的肾功能不全的患者中（如：老年患者或容量不足的患者，包括正在接受利尿剂治疗的患者），同时服用血管紧张素 II 受体拮抗剂或血管紧张素转化酶抑制剂可能会导致肾功能进一步恶化，包括可能发生急性肾功能衰竭，这种作用通常是可逆的。因此，对肾功能不全的患者进行联合用药治疗时应谨慎。

药物/实验室化验的相互作用

由于对钙代谢的影响，噻嗪类药物会干扰甲状旁腺功能测定试验（见**注意事项**）。

[药物过量]

对本品过量的治疗尚无专门的资料，可采用对症和支持疗法。停用本品并密切观察患者。建议采用的措施包括催吐(如果刚刚发生过量服药)及通过适当的步骤纠正脱水、电解质失衡、肝昏迷和低血压。

氯沙坦

人类用药过量的资料很有限。用药过量最明显的体征是低血压和心动过速；心动过缓可能是由于副交感神经（迷走神经）的兴奋。如果发生症状性低血压，应实施支持疗法。

氯沙坦钾及其活性代谢物均不能被血液透析清除。

氢氯噻嗪

最常见的是由电解质丢失(低血钾、低血氯、低血钠)引起的体征和症状，和过度利尿引起的脱水。如果同时使用洋地黄，则低血钾可能加重心律失常。

通过血液透析清除氢氯噻嗪的程度仍未确知。

[临床试验]

LIFE 研究

氯沙坦高血压患者生存研究(LIFE 研究)是一项随机、三盲、活性药物对照的研究，对 9193 位年龄为 55-80 岁（平均 67 岁）、心电图（ECG）确诊左心室肥厚（LVH）的高血压患者进行研究。入选的患者在基线状况时，1195 位（13%）有糖尿病；1326 位（14%）有单纯性收缩期高血压；1468 位（17%）有冠心病；728 位（8%）有脑血管疾病。研究的目的是确定在降血压或超越降血压（测量谷值血压）的益处方面，与阿替洛尔相比，氯沙坦的心血管保护效应。为了达到这个目标，实验设计为 2 个治疗组的血压控制程度相同。患者随机分组，接受每天一次氯沙坦 50mg 或阿替洛尔 50mg 治疗。如果目标血压(<140/90mmHg)未达到，首先可添加氢氯噻嗪（12.5 mg）治疗，如需要，氯沙坦或阿替洛尔的剂量可增加至 100mg，每天一次。为达到目标血压，必要时可添加其它抗高血压药物进行治疗（如增加氢氯噻嗪的剂量至 25 mg，或添加其它利尿剂、钙通道阻滞剂、α受体阻滞剂，或中枢作用药物，但不能添加 ACE 抑制剂、血管紧张素 II 受体拮抗剂或β受体阻滞剂）。为控制血压，研究中各组的患者在服用研究药物时的大部分时间都同时服用了氢氯噻嗪（氯沙坦组和阿替洛尔对照组的伴随服药期分别为服用研究用药时间的 73.9%和 72.4%）。

两个治疗组的血压均显著降低到近似水平，并且相似比例患者的血压均降到理想水平。平均随访时间是 4.8 年。

首要临床终点为心血管患病率和死亡率，其观察指标为心血管死亡、中风和心肌梗死综合发生率的下降。结果显示，与阿替洛尔组相比，氯沙坦组首要综合终点的危险性下降 13%。

与阿替洛尔组相比，氯沙坦治疗组降低中风的危险性达 25% (p=0.001)。 这两个组在降低心血管死亡和心肌梗死方面没有显著差别。在降低首要综合终点发生率方面，氯沙坦显示出超越血压控制方面的益处。

在降低首要综合临床终点方面，在基线时有糖尿病史（n＝1195）或单纯收缩期高血压（ISH）史（n＝1326）的亚组患者中得到的结果与氯沙坦在整个研究人群中的治疗益处一致：糖尿病患者首要综合终点的危险性降低 24%(p=0.03)，而对于单纯性收缩期高血压患者，危险性降低 25%(p=0.06)。与在整个研究人群中得到的结果一致，降低中风的危险性对于糖尿病患者或单纯性收缩期高血压患者有重要的临床益处。

对于伴有左心室肥厚的高血压病人，如每天一次同时服用氯沙坦和氢氯噻嗪用于降低心血管的发病率和死亡率，本品可以作为一种替代的制剂。

种族：在 LIFE 研究中，与接受氯沙坦治疗的患者(n=270)相比，接受阿替洛尔治疗的黑人患者(n=263)发生首要综合终点的危险性低。基于 LIFE 研究的氯沙坦对心血管的发病率和死亡率的益处并不适用于高血压合并左心室肥厚的黑人患者。

在这项研究中，氯沙坦总体耐受性良好，由于不良反应而中止研究的几率低，显示出氯沙坦耐受性优于阿替洛尔。

[药理毒理]

药理学

本品是第一个血管紧张素 II 受体(AT$_1$ 受体)拮抗剂和利尿剂的复方制剂。

氯沙坦－氢氯噻嗪

本品的成份对降低血压有相加作用，与单独使用其中任一成份相比，本品降低血压的幅度更大。这是因为这两种成份具有协同作用。而且，作为利尿作用的结果，氢氯噻嗪增加血浆肾素活性、增加醛固酮分泌、降低血钾、增加血管紧张素 II 水平。服用氯沙坦可阻断所有与血管紧张素 II 有关的生理作用，并通过抑制醛固酮而减少与利尿剂相关的钾丢失。

氯沙坦有轻微和短暂的促尿酸尿作用。氢氯噻嗪可引起尿酸中度升高，联合使用氯沙坦和氢氯噻嗪可减轻利尿剂所致的高尿酸血症。

氯沙坦和氢氯噻嗪合用时抗高血压作用相加。

本品抗高血压作用可持续 24 小时。在为期至少一年的临床研究中，连续服用本

品其抗高血压作用保持不变。尽管本品能明显降低血压，它对心率却无临床意义的影响。临床试验中，氯沙坦 50mg / 氢氯噻嗪 12.5mg 治疗 12 周，坐位舒张压谷值平均下降达 13.2mmHg。

一项对 131 例重度高血压患者的研究表明本品作为起始治疗以及它和其它抗高血压药物联合治疗 12 周同样有效。

氯沙坦

氯沙坦是一种口服的血管紧张素 II 受体（AT_1受体）拮抗剂。在很多组织（如血管平滑肌，肾上腺，肾脏和心脏）中血管紧张素 II 和 AT_1受体结合，引起几种重要的生物学作用，包括血管收缩和醛固酮释放。血管紧张素 II 还刺激平滑肌细胞增生。根据结合和药理学生物测定，血管紧张素 II 选择性地与 AT_1受体结合。在*体外和体内试验*中，氯沙坦和它的药理活性羟酸代谢产物（E-3174）能阻断所有与血管紧张素 II 相关的生理作用，不论血管紧张素 II 的来源或合成途径。

在应用氯沙坦的过程中，血管紧张素 II 对肾素分泌的负反馈作用的消除会导致血浆肾素活性增加。而血浆肾素活性增加只会导致血浆中血管紧张素 II 的增加。即便如此，其抗高血压活性和抑制血浆醛固酮浓度的作用仍能保持，提示有效的血管紧张素 II 受体阻断作用。

氯沙坦与 AT_1受体选择性地结合，而不与其它对心血管系统有重要调节作用的激素受体或离子通道结合或对它们进行阻断。而且氯沙坦也不抑制血管紧张素转化酶（激肽酶 II），该酶降解缓激肽。所以，氯沙坦不会产生与 AT_1阻断无关的作用，如增强缓激肽介导作用或产生水肿（氯沙坦钾 1.7%，安慰剂 1.9%）。

氯沙坦可阻断对血管紧张素 I 和血管紧张素 II 的反应而不影响对缓激肽的反应，这与氯沙坦的独特作用机制是一致的。相反，血管紧张素转化酶抑制剂则能阻断对血管紧张素 I 的反应并增强对缓激肽的反应，而对血管紧张素 II 的作用无影响，这是氯沙坦钾和血管紧张素转化酶抑制剂在药效学方面的差别。

对伴有蛋白尿而无糖尿病的高血压患者，氯沙坦钾能显著降低蛋白尿，降低白蛋白和 IgG 的部分排泌量。氯沙坦维持肾小球滤过率并减少滤过分数。一般来说，氯沙坦能降低血尿酸（通常<0.4mg/dL），并可在长期治疗的过程中维持此作用。

氯沙坦对自主反射无影响，对血浆去甲肾上腺素无持续作用。

在左心室衰竭的患者中，25mg 和 50mg 的氯沙坦对血流动力学和神经激素产生正性作用，其特征性表现分别为心脏指数增加、肺毛细血管楔压下降、全身血管阻力下降、平均动脉压下降、心率降低以及循环系统中醛固酮和去甲肾上腺素水平降低。在心力衰竭患者中，低血压的发生与剂量相关。

临床试验中，轻到中度的原发性高血压患者，每日一次氯沙坦显著降低收缩压和舒张压；数项长达一年的临床试验表明，氯沙坦钾的抗高血压作用保持不变。谷值血压（服药后 24 小时）和峰值血压（服药后 5-6 小时）测定表明氯沙坦钾能在

24 小时中相对平稳降低血压。氯沙坦钾的抗高血压作用和每天的自然昼夜节律一致。在给药间隔末期的降压作用是服药后 5-6 小时作用的 70-80%。高血压患者停用氯沙坦治疗不会导致血压突然反跳。尽管氯沙坦显著降低血压，它对心率无显著临床意义的影响。

氢氯噻嗪

噻嗪类药物抗高血压的作用机制还不清楚。噻嗪类通常不影响正常血压。

氢氯噻嗪有利尿和抗高血压作用。它影响远端肾小管对电解质的重吸收作用。氢氯噻嗪近乎同等程度地增加钠和氯化物的排出。尿钠排泄可能伴有一定程度的钾和碳酸氢盐丢失。

口服后，2 小时内开始产生利尿作用，约 4 小时作用达到高峰并持续 6 到 12 小时。

毒理学

急性毒性

氯沙坦

雄性小鼠口服氯沙坦钾的 LD_{50} 为 2248mg/kg(6744mg/m^2)(人用每日最大推荐剂量的 1124 倍)。给小鼠和大鼠分别口服 1000mg/kg(3000mg/m^2) 和 2000mg/kg(11800mg/m^2)的氯沙坦(人用每日最大推荐剂量的 500 和 1000 倍)后观察到了显著的致死率。

氢氯噻嗪

小鼠和大鼠口服氢氯噻嗪的 LD_{50} 均大于 10,000mg/kg。

长期毒性

氯沙坦-氢氯噻嗪

氯沙坦钾-氢氯噻嗪的潜在毒性已在长达 6 个月的大鼠和狗重复剂量口服毒性研究中进行了评价。在治疗剂量水平下没有发现对人类有必须停药的毒性作用。

致癌作用

氯沙坦

对大鼠和小鼠分别给予为期 105 周和 92 周的最大耐受剂量时,氯沙坦钾没有致癌性。给予大鼠的最大耐受剂量相当于人服用 50mg 氯沙坦时氯沙坦和其活性代谢产物全身浓度的 270 倍和 150 倍；在小鼠，此剂量分别相当于 45 倍和 27 倍。

氢氯噻嗪

在长达两年的研究中，给雌性小鼠(剂量约为每天 600mg/kg)或雌性和雄性大鼠(剂量约为每天 100mg/kg)服用氢氯噻嗪未发现有致癌作用。但研究发现，氢氯噻嗪对雄性小鼠有不确定的致肝癌的现象。

致突变作用

氯沙坦-氢氯噻嗪

氯沙坦钾-氢氯噻嗪的 Ames 致突变试验和 V-79 中国仓鼠肺细胞致突变试验结果为阴性。此外，在体外大鼠肝细胞碱性洗脱试验和中国仓鼠卵巢细胞染色体畸变试验中，也没有证据表明本品在非细胞毒浓度下有直接的生殖毒性。

生殖毒性

氯沙坦-氢氯噻嗪

同时服用每天 135mg/kg 的氯沙坦钾和每天 33.75mg/kg 的氢氯噻嗪时，氯沙坦-氢氯噻嗪对雄性大鼠的生殖能力和生育力没有影响。在此剂量水平时，氯沙坦、活性代谢产物、氢氯噻嗪的血浆浓度大约分别是人同时服用 50mg 的氯沙坦和 12.5mg 的氢氯噻嗪时血浆浓度的 260、120、50 倍。但是雌性大鼠同时服用氯沙坦/氢氯噻嗪(每天 10/2.5mg/kg)会导致轻微但有统计学显著性的产卵能力和生育力的降低。与人服用剂量(见上文)相比，此剂量水平时大鼠血浆中氯沙坦、活性代谢产物、氢氯噻嗪的浓度分别为人体的 15、4、5 倍。

发育

氯沙坦-氢氯噻嗪

没有任何证据表明大鼠和兔使用氯沙坦钾-氢氯噻嗪会导致畸形。当雌性大鼠在妊娠前和整个妊娠过程中使用氯沙坦钾-氢氯噻嗪时，会出现 F1 代额外肋骨的轻微增加，表现出胚胎毒性。和单独使用氯沙坦相同，大鼠在妊娠晚期和哺乳期服用氯沙坦钾-氢氯噻嗪会出现对胚胎和新生儿的毒性，包括体重降低和肾毒性。

[药代动力学]

吸收

氯沙坦

口服给药后，氯沙坦吸收良好并经过首过代谢，形成一种活性羟酸代谢产物和其他非活性代谢产物。氯沙坦片的体内生物利用度大约为 33%。氯沙坦及其活性代谢产物分别在 1 小时和 3-4 小时内达到平均峰值浓度。同时进食标准餐对氯沙坦的血浆浓度无显著临床意义上的影响。

分布

氯沙坦

氯沙坦及其活性代谢产物与血浆蛋白，主要是白蛋白的结合率超过 99%。氯沙坦的分布容积是 34 升。对大鼠的研究提示氯沙坦几乎不能通过血脑屏障。

氢氯噻嗪

氢氯噻嗪能通过胎盘屏障，但不能通过血脑屏障，可从乳汁中分泌。

代谢

氯沙坦

静脉使用或口服后，14%的氯沙坦转化为其活性代谢产物。口服或静脉给予 ^{14}C

标记的氯沙坦钾后，循环血浆中的放射性主要来自氯沙坦及其活性代谢产物。约 1%的研究个体，只有极少量的氯沙坦转化为活性代谢产物。

除活性代谢产物外，也有无活性代谢产物形成，包括由丁基侧链羟化形成的两个主要代谢产物和一个次要的代谢产物，N-2 四唑葡糖苷酸。

消除

氯沙坦

氯沙坦及其活性代谢产物的血浆清除率分别约为 600mL/min 和 50mL/min。氯沙坦及其活性代谢产物的肾脏清除率分别约为 74mL/min 和 26mL/min。当氯沙坦口服给药时，约 4%呈原形经尿排出，约 6%作为活性代谢产物经尿排出。在口服氯沙坦钾剂量高达 200mg 的范围内氯沙坦及其活性代谢产物的药代动力学特性呈线性关系。

口服给药后，氯沙坦及其活性代谢产物的血浆浓度呈多指数形式下降，它们的终末半衰期分别约为 2 小时和 6－9 小时。在每日一次 100mg 的剂量时，氯沙坦及其活性代谢产物在血浆中都没有明显蓄积。氯沙坦及其活性代谢产物的清除主要经胆汁和尿液分泌。人类口服 ^{14}C 标记的氯沙坦钾后，约 35%的放射性出现在尿液，58%的放射性出现在粪便。人类静脉使用 ^{14}C 标记的氯沙坦后，约 43%的放射性出现在尿液， 50%的放射性出现在粪便。

氢氯噻嗪

氢氯噻嗪不被代谢，但它可很快地被肾脏清除。24 小时血浆浓度监测时，可发现血浆半衰期在 5.6 小时和 14.8 小时之间变动。至少 61%的口服剂量在 24 小时内呈原形清除。

特殊人群

氯沙坦－氢氯噻嗪

氯沙坦及其活性代谢产物的血浆浓度以及氢氯噻嗪的吸收，在老年高血压患者和年轻高血压患者之间没有显著性差异。

氯沙坦

氯沙坦及其活性代谢产物的血浆浓度在老年高血压患者和年轻高血压患者之间没有显著性差异。

女性高血压患者与男性高血压患者比较，氯沙坦的血浆浓度要高出 2 倍。活性代谢物的浓度女性和男性没有差异。无法判定这些明显的药代动力学差异有显著 临床意义。

轻度和中度酒精性肝硬化患者口服给药后，氯沙坦钾及其活性代谢产物的血浆浓度比年轻男性志愿者分别高 5 倍和 1.7 倍。

对于肌酐清除率大于 10mL/min 的病人，其氯沙坦的血浆浓度没有改变。血液透析的病人氯沙坦的 AUC 大约比具有正常肾功能的病人高 2 倍。活性代谢物的血浆浓度在肾功能不全或血液透析的病人中没有改变。

氯沙坦钾及其活性代谢产物均不能被血液透析清除。

［贮藏］

置 30℃以下干燥处保存。

［包装］

铝塑板包装，7 片/盒。

［有效期］

36 个月。

［执行标准］

JX19990148

［批准文号］国药准字 J20080035

进口药品注册证号：H20080045

［生产企业］

公司名称：Merck Sharp & Dohme (Australia) Pty. Ltd.

地址： 54-68 Ferndell Street, South Granville, New South Wales 2142，Australia

生产厂：Merck Sharp & Dohme Limited.

地址：Shotton Lane, Cramlington, Northumberland, NE23 3JU， U. K.

分包装厂： 杭州默沙东制药有限公司

地址：浙江省杭州市莫干山路 864 号

邮政编码：310011

联系电话 021-22118888

传真号码：021-22118500